

**Pystyasentoon liittyvä hemodynaaminen reagoititapa
assosioituu valtimojäykkyyteen**

Lotta Gestranus
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Sisätautien tutkimusryhmä

LOTTA GESTRANIUS: PYSTYASENTOON LIITTYVÄ HEMODYNAAMINEN
REAGOINTITAPA ASSOSIOITUU VALTIMOJÄYKKYYTEEN

Kirjallinen työ, 16 s.
Ohjaaja: Professori Ilkka Pörsti

Helmikuu 2014

Avainsanat: kallistuskoe, valtimojäykkyys, pulssiaalto

Suomalaisten sairastuvuus ja kuolleisuus sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin on edelleen korkea. Jo paljon ennen kliinisiä tautitapahtumia on todettavissa muutoksia hemodynamiikassa sekä sen säätelyssä. Verenkierron säätelyn toimintahäiriöihin on todettu useissa tutkimuksissa liittyvän lisääntynyt sydän- ja verisuonikomplikaatioiden riski.

Pystyasennon vaikutusta hemodynamiikkaan on tutkittu perinteisesti kallistuskokeen avulla. Kallistuskoe toimii yksinkertaisena kuormitustestinä sydän- ja verenkiertoelimistölle. Aiemmat tutkimukset aiheesta keskittyvät eri sairausryhmiin ja niissä esiintyvien oireiden kuten pyörtymisen selvittelyyn. Tässä poikkileikkaustutkimuksessa selvitettiin kallistuskokeen aiheuttamia hemodynaamisia reaktioita elimistössä. Aineisto kerättiin Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI) -tutkimuksesta vuosilta 2001 ja 2003-2004. Hemodynaamisia muuttujia kallistuskokeessa tutkittiin 235 koehenkilöltä, jotka olivat iältään 25-42 vuotta. Tarkoituksena oli selvittää eroavatko ortostaattisen stressin aiheuttamat hemodynaamiset reagointitavat terveiden aikuisten koehenkilöiden välillä toisistaan.

Klusterianalyysi paljasti kaksi erilaista fenotyyppiä jotka erosivat toisistaan sydän- ja verenkiertoelimistön vasteissa pystyasennolle. *Supistajille* oli ominaista selvä ääreisverenkierron vastuksen nousu ja sydämen minuuttitilavuuden lasku pystyasennossa. *Ylläpitäjillä* ei tapahtunut kovin merkittäviä muutoksia ääreisvastuksessa tai minuuttitilavuudessa, mutta heillä pystyasentoon liittyi voimakkaampi pulssitason nousu. Nämä reagointitavat olivat yhteydessä pulssiaallon etenemisnopeuteen, joka on tunnettu valtimojäykkyyden mittari: ylläpitäjien valtimojäykkyys oli merkittävästi suurempi kuin supistajien. Hemodynaamisen fenotyypin tunteminen voi tulevaisuudessa mahdollistaa sydän- ja verisuonisairauksien varhaisemman ja tehokkaamman ennaltaehkäisyn ja hoidon.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 TAUSTAA	2
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	3
4 TULOKSET	5
5 POHDINTA	11
LÄHTEET	14

1 JOHDANTO

Korkea verenpaine ja siihen liittyvät komplikaatiot ovat johtavia syitä kuolleisuudelle länsimaissa. Sydän- ja verisuonisairauksien riskiä arvioidaan kliinisessä työssä perinteisesti riskitekijöiden avulla, joita ovat mm. sukurasite, lihavuus, tupakointi, hypertensio, diabetes ja dyslipidemiat. Nämä riskitekijät ennustavat kuitenkin vain osan uusista tautitapauksista ja kuolemista. Kliinikon avuksi potilastyöhön on kehitetty myös riskilaskureita, jotka arvioivat potilaan kokonaisriskiä sydän- ja verisuonielinsairauksille (Conroy et al. 2003). Laskureiden käyttöön liittyy ongelmia etenkin nuoremmassa ikäryhmissä. Useimpien tunnettujen riskilaskureiden kohderyhmänä ovat yli 40-vuotiaat, ja laskurit pyrkivät löytämään suuren riskin omaavia henkilöitä (Ketola et al. 2010).

Sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien varhainen tunnistaminen ja primaaripreventio on kliinisessä työssä erityisen tärkeää (Ezzati et al. 2002). Tästä syystä uudenlaisia riskitekijöitä pyritään löytämään vanhojen rinnalle (Wilson et al. 1987; Conroy et al. 2003). Sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien primaariprevention kannalta olisi erityisen hyödyllistä löytää kliiniseen käyttöön sopivia työkaluja, joiden avulla potilaan sydän- ja verisuonisairauksien riskit voitaisiin tunnistaa jo ennen perinteisten kliinisten löydösten kuten korkean verenpaineen ilmaantumista.

Yksilön verisuonitason vaurioita voidaan arvioida mittaamalla kaulavaltimon seinämäpaksuus (intima-mediapaksuus, IMT) (Hodis et al. 1998) (Bots et al. 1996; Bots et al. 1997) tai määrittämällä nilkka-olkavarsipainesuhde (ankle-brachial index, ABI) (Feringa et al. 2006). Nämä kertovat kuitenkin varsin myöhäisistä muutoksista, jolloin ateroskleroosi on jo vaurioittanut verisuonipuustoa. Hemodynaamisen fenotyypin tarkempi määrittäminen voisi antaa arvokasta tietoa potilaan verisuoniston tilasta jo huomattavasti aikaisemmassa vaiheessa, ja näin toimia työkaluna sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien primaaripreventiossa.

Pystyasennon vaikutusta hemodynamiikkaan on tutkittu lukuisissa tutkimuksissa. Näissä sydän- ja verenkiertoelimistön reaktiivisuutta on tarkasteltu lähinnä ortostatismien (Sutton et al. 1999; Aerts 2003), synkopen (Jardine 2013) ja sydän- ja verisuonielinsairauksien näkökulmasta.

Poikkeavuuksia autonomisen hermoston aktiivisuudessa kallistuskokeessa on havaittu mm. reumasairauksien sekä kroonisen väsymysoireyhtymän yhteydessä. Sydän- ja verenkiertoelimistön reaktiivisuudelle vasteena ortostaattiseen stressiin on löydetty myös tiettyihin sairauksiin liittyviä fenotyyppisiä (Naschitz et al. 2004; Naschitz et al. 2005). Mitkään näistä tutkimuksista eivät

kuitenkaan ole pyrkineet selvittämään onko sydän- ja verenkiertoelimistön vasteissa kallistuskokeelle eroja terveiden henkilöiden välillä. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli kartoittaa, löytyykö tällaisia hemodynaamisia eroavaisuuksia terveiden aikuisten koehenkilöiden välillä. Tutkimus paljasti kaksi erilaista reagoititapaa ortostaattiselle stressille, jotka ovat yhteydessä pulssiaallon etenemisnopeuteen, tunnettuun valtimojäykkyyden mittariin.

2 TAUSTAA

Sydän- ja verenkiertoelimistön tutkimiseksi on viimeisten vuosikymmenten aikana kehitetty lukuisia menetelmiä. Mittaukset tehdään yleensä levossa, vaikka useat tutkimukset ovat osoittaneet, että fyysisen kuormituksen aiheuttamat hemodynaamiset vasteet antavat lisää tietoa sydän- ja verenkiertoelimistön riskitekijöistä ja ennusteesta. Esimerkiksi verenpaineen vasteet kylmävesitestille ja askellustestille ennustivat verenpainetaudin kehittymistä kahdessa Japanilaisessa tutkimuksessa. (Kasagi et al. 1995; Tsumura et al. 2002). Lisäksi liikuntasuorituksen jälkeisen alentuneen syketason palautumisen on havaittu ennustavan kuolleisuutta (Leino et al. 2009).

Kallistuskokeen on havaittu olevan käyttökelpoinen työkalu sydän- ja verenkiertoelimistön toiminnan tutkimiseksi. Kallistuskokeessa pystyasento altistaa verenkiertoelimistön painovoiman vaikutukselle ja siten suuremmalle kuormitukselle. Verivolyyymi pyrkii kerääntymään alaraajoihin ja laskimopaluu vähenee. Tämä johtaa sekä sydämen isku- että minuuttitilavuuden pienenemiseen syketason nopeutumisesta huolimatta. Riittävän valtimopaineen ylläpitämiseksi baroreseptoriheijasteet aktivoituvat aiheuttaen perifeeristä vasokonstriktiota sekä sydänlihaksen stimulaatiota (positiivinen kronotrooppinen ja inotrooppinen vaste). Näiden seurauksena ääreisverenkierron vastus ja sydämen syke nousevat. Ortostaattista koetta voidaan pitää yksinkertaisena ja helposti vakioitavana tapana testata sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa (Avolio et al. 2011; Tikkakoski et al. 2013).

Terveillä henkilöillä perifeeriset valtimot ovat suurempia valtimoita jäykempiä. Tämä johtuu valtimoiden seinämän erilaisesta rakenteesta eri osissa valtimopuustoa, sillä perifeerisissä valtimoissa on suhteessa enemmän sileälihasta ja vähemmän sidekudosta kuin suurissa valtimoissa (Laurent et al. 2005). Ikääntymisen myötä suuret valtimot jäykistyvät niiden komplianssin heikentyessä elastiinisäikeiden vaurioitumisen ja kollageenin määrän lisääntymisen vuoksi (Greenwald 2007). Systolinen verenpaine ja pulssipaine kasvavat, sydämen vasemman kammion

kuormitus lisääntyy (Westerhof et al. 1995), ja diastoleessa tapahtuva koronaarisuonten perfuusio heikkenee (O'Rourke et al. 2007). Näiden muutosten on todettu nopeutuvan useissa sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksissa (Laurent et al. 2001; Laurent et al. 2006).

Lisääntyneen valtimojäykkyyden on todettu olevan itsenäinen riskitekijä sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksille ja päätetapahtumille (Laurent et al. 2001; Safar et al. 2002; Mattace-Raso et al. 2006). Valtimoiden komplianssin tutkimiseksi on käytössä useita mittareita, mutta pulssiaallon etenemisnopeus (pulse wave velocity, PWV) on säilynyt kultaisena yleisesti hyväksyttynä standardina suurten valtimoiden jäykkyyden määrittämisessä. PWV voidaan määrittää kajoamattomasti mittaamalla etenemisnopeus kaula- ja reisivaltimon välillä (Laurent et al. 2006). Referenssiarvot PWV:lle löytyvät kirjallisuudesta (Koivisto et al. 2007) (pohdinta).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI) -tutkimus on yksi maailman suurimmista seurantatutkimuksista, jossa selvitetään sydän- ja verisuonitautien syntyyn vaikuttavia tekijöitä lapsuudesta alkaen. Kyseessä on monikeskustutkimus, jossa on mukana viisi suomalaista yliopistosairaalaa. Sen päätavoitteena on tutkia lapsuuden ja nuoruuden elintapojen, biologisten ja psykologisten vaaratekijöiden sekä perimän merkitystä valtimotautien sairastumisriskiin aikuisena. LASERI -tutkimus alkoi vuonna 1980, jolloin yli 3 500 lasta ja nuorta osallistui ensimmäiseen suureen kenttätutkimukseen. Sen jälkeen tutkimushenkilöitä on tutkittu uudelleen useissa seurantatutkimuksissa, joista viimeisin valmistui vuonna 2012.

Vuonna 1980 kaikkiaan 4 320 iältään 3-18 -vuotiasta lasta ja nuorta (syntyneet vuosina 1962, 1965, 1968, 1971 tai 1977) valittiin satunnaisesti tutkimusalueiden sosiaaliturvarekisteristä (KELA). Kutsutuista 3 596 osallistui poikkileikkaustutkimukseen vuonna 1980. Vuonna 2001 sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät kartoitettiin 2 265 tutkittavalta, jotka olivat iältään 24-39 vuotta. Vuosina 2003-2004 hemodynaamisia muuttujia tutkittiin 235 koehenkilöltä, jotka olivat iältään 25-42 vuotta (Raitakari et al. 2008). Tutkittavista oli naisia 125 ja miehiä 110. Tutkimus oli asianmukaisesti hyväksytty eettisessä toimikunnassa ja tutkittavat vahvistivat suostumuksensa tutkimukseen kirjallisesti.

Vuonna 2001 verenpaineen mittaus suoritettiin elohopeamanometrillä. Analyysissä käytettiin kolmen mittaustuloksen keskiarvoa. Samana vuonna plasman glukoosi- ja rasva-arvot määritettiin yön yli kestäneen paaston jälkeen laskimonäytteistä. Kaikki määritykset tehtiin käyttäen standardoituja menetelmiä.

Vuosina 2003-2004 verenpainetta monitoroitiin käyttäen sormiverenpainemittaria (Finapres 2300, series FAX; Ohmeda, Louisville, USA). Sydämen minuuttitulavuus mitattiin käyttäen koko kehon impedanssikardiografiaa (CircMon, Malli B202; JR Medical, Tallinna, Viro). Tämän kajoamattoman menetelmän toiminta ja käytännön suoritus on kuvattu aikaisemmin (Kööbi et al. 1997). Pulssiaallon etenemisnopeus määritettiin myös CircMon B202 -laitteella. Tämän metodin on sittemmin havaittu antavan hieman liian korkeita arvoja pulssiaallon etenemisnopeudelle verrattuna Doppler-ultraäänilaitteella suoritettuun mittaukseen. Tästä syystä mitatut arvot on matemaattisesti korjattu käyttäen tähän tarkoitettua yhtälöä, jonka kaava on julkaistu aiemmin (Kööbi et al. 2003).

Kallistuskokeessa tutkittava pidettiin makuuasennossa ensimmäiset 10 minuuttia monitoroinnista (vaihe 1), jonka jälkeen hänet käännettiin pystyasentoon (60 astetta) 5 minuutiksi motorisoidulla kallistuspöydällä (passiivinen kallistuskoe). Hemodynaamiset muuttujat mitattiin pystyasennossa 1 minuutin (vaihe 2) ja 5 minuutin kohdalla (vaihe 3). Sen jälkeen 15 minuutin kohdalla aloituksesta tutkittava käännettiin takaisin makuuasentoon vielä 5 minuutiksi (vaihe 4). Monitorointiaika oli siis kokonaisuudessaan 20 minuuttia. Tutkimuksen aikana tutkittava ei saanut puhua.

Tulosten analysoinnissa käytettiin SPSS for Windows -ohjelmaa (versio 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Kaikki käytetyt muuttujat olivat kvantitatiivisia ja normaalijakautuneita. Data analysoitiin käyttäen t-testiä. Klusterianalyysi suoritettiin ohjelmalla R 2.14.1 Wardin kriteeristön mukaisesti, ja klusteroinnin perusteella olivat kallistuskokeen aikaiset muutokset muuttujissa ääreisvastus ja minuuttitulavuus, koska nämä kaksi ovat verenpainetason pääasialliset määrääjät. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina ja keskiarvon keskivirheinä (SE), ja $p < 0.05$ pidettiin tilastollisen merkitsevyyden rajana.

4 TULOKSET

Koko otoksen hemodynaamiset muutokset kallistuskokeessa vuosilta 2003-2004 sekä laboratoriotulokset vuodelta 2001 ovat nähtävissä taulukossa 1a. Klusterianalyysi paljasti kaksi

ikärakenteeltaan samankaltaista ($p=0.734$) klusteria. Klusteri 1:ssä ($n=129$) kallistuskoe aiheutti pienen nousun sykkeessä (10.1 lyöntiä/min) ja merkittävän kasvun ääreisverenkierron vastuksessa ($953 \text{ dyns}^2/\text{cm}^5\text{m}^2$). Sydämen minuuttitilavuus pieneni huomattavasti (-1.28 l/min). Systolinen verenpaine nousi hieman (1.0 mmHg) (Kuva 1). Klusteri 2:ssa ($n=106$) syke nousi merkittävästi (16.9 lyöntiä/min), ääreisverenkierron vastus hieman ($242 \text{ dyns}^2/\text{cm}^5\text{m}^2$) ja minuuttitilavuus pysyi lähes muuttumattomana (-0.04 l/min). Systolinen verenpaine laski (-3.4 mmHg) ($P<0.001$ kaikille) (taulukko 1a). Klusterit nimettiin näiden reaktioiden mukaan, klusteri 1 supistajiksi ja klusteri 2 ylläpitäjiksi (Kuva 1).

Pulssiaallon etenemisnopeus oli ylläpitäjillä merkittävästi supistajia korkeampi (7.14 ja 7.87 m/s supistajilla ja ylläpitäjillä) ($p<0.001$) (taulukko 1a, kuva 2). Pulssiaallon etenemisnopeus oli sukupuolen lisäksi ainoa tunnettu verenkiertoelinriskiä kuvaava hemodynaaminen muuttuja, joka merkittävästi selitti klustereita.

Ylläpitäjillä oli vuonna 2001 suurempi BMI ($p<0.01$), vyötärön ympärys ($p<0.001$), vyötärö/lantio -suhde ($p<0.001$) ja korkeampi diastolinen verenpaine ($p<0.001$) kuin supistajilla (taulukko 1b).

Naisten keskuudessa vuonna 2001 ylläpitäjillä esiintyi merkittävästi matalampia HDL -arvoja kuin supistajilla, ja vuonna 2003-2004 pulssiaallon etenemisnopeus oli heillä merkittävästi supistajia korkeampi (7.47 ja 6.98 m/s ylläpitäjillä ja supistajilla, $p<0.05$) (taulukko 2, kuva 2).

Vuonna 2001 miehillä BMI, vyötärön ympärys, vyötärö/lantio -suhde, diastolinen verenpaine ja LDL -arvot olivat merkittävästi korkeampia ylläpitäjä -ryhmässä, ja vuonna 2003-2004 heidän pulssiaallon etenemisnopeutensa oli supistajia merkittävästi korkeampi (8.17 ja 7.38 m/s ylläpitäjillä ja supistajilla, $p<0.01$) (taulukko 3, kuva 2).

Taulukko 1a. Kaksi fenotyyppiä kallistuskokeessa: supistajat ja ylläpitäjät.

	Supistajat	Ylläpitäjät	Yhteensä
Tutkittavien lukumäärä	129	106	235
Muuttujat 2003 - 2004: hemodynamiikka			
Ikä (vuosina)	34.0±0.5	33.8±0.5	33.9±0.3
Tupakointi (Kyllä/Ei)	30/85	10/59	40/144
BMI (kg/m ²)	25.6±0.4	26.1±0.4	25.8±0.3
Muutos BMI:ssä vuodesta 2001	1.52±0.16	0.45±0.21***	1.04±0.13
Systolinen RR makuulla (mmHg)	118.0±1.2	119.0±1.2	118.5±0.9
Diastolinen RR makuulla (mmHg)	71.3±0.7	73.6±1.0	72.3±0.6
Syke makuulla (lyöntiä/min)	64.4±0.8	64.8±1.0	64.5±0.6
Minuuttitilavuus makuulla (l/min)	5.78±0.10	5.20±0.10***	5.51±0.07
Ääreisvastus (dyns ² /cm ⁵ m ²)	2217±39	2628±51***	2402±34
Pulssiaallon etenemisnopeus (m/s)	7.14±0.10	7.87±0.13***	7.47±0.09
Muutokset kallistuskokeessa			
Systolinen RR (mmHg)	1.0±0.7	-3.4±1.0***	-1.0±0.6
Diastolinen RR (mmHg)	13.6±0.6	12.3±0.7	13.0±0.4
Syke (lyöntiä/min)	10.1±0.6	16.9±0.7***	13.2±0.5
Minuuttitilavuus (l/min)	-1.28±0.05	-0.04±0.04***	-0.72±0.05
Iskutilavuus (ml)	-30.1±1.0	-17.8±0.7***	-24.5±0.7
Ääreisvastus (dyns ² /cm ⁵ m ²)	953±29	242±24***	632±30

Keskiarvot ja keskiarvon keskivirheet (SE). ***P<0.001 verrattuna supistajiin. Muuttujassa ”tupakointi” poikkeavat tutkittavien lukumäärät johtuvat havaintoaineiston puuttuvista tiedoista.

Taulukko 1b. Kaksi fenotyyppiä kallistuskokeessa: supistajat ja ylläpitäjät.

	Supistajat	Ylläpitäjät	Yhteensä
Tutkittavien lukumäärä	129	106	235
Muuttujat 2001: laboratoriotulokset			
Ikä (vuosina)	31.7±0.5	31.6±0.5	31.7±0.3
Tupakointi (Kyllä/Ei)	25/98	25/75	50/173
BMI (kg/m ²)	24.0±0.4	25.7±0.4**	24.8±0.3
Vyötärön ympärys (cm)	81.9±1.03	87.3±1.20***	84.3±0.80
Vyötärö/lantio suhde	0.82±0.01	0.86±0.01***	0.84±0.01
Systolinen RR (mmHg)	119.3±1.2	121.2±1.4	120.1±0.9
Diastolinen RR (mmHg)	70.5±0.9	75.7±1.2***	72.8±0.7
Paastoarvot			
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5.10±0.09	5.19±0.09	5.14±0.06
HDL kolesteroli (mmol/l)	1.32±0.03	1.24±0.03	1.28±0.02
LDL kolesteroli (mmol/l)	3.19±0.07	3.35±0.08	3.26±0.05
Triglyseridit (mmol/l)	1.38±0.12	1.51±0.12	1.44±0.08
Glukoosi (mmol/l)	4.92±0.03	5.01±0.04	4.96±0.03
Insuliini (mU/l)	7.49±0.37	8.74±0.60	8.05±0.34

Keskiarvot ja keskiarvon keskivirheet (SE). **P<0.01, ***P<0.001 verrattuna supistajiin.

Taulukko 2. Demografiset tiedot ja laboratoriotulokset naisilla.

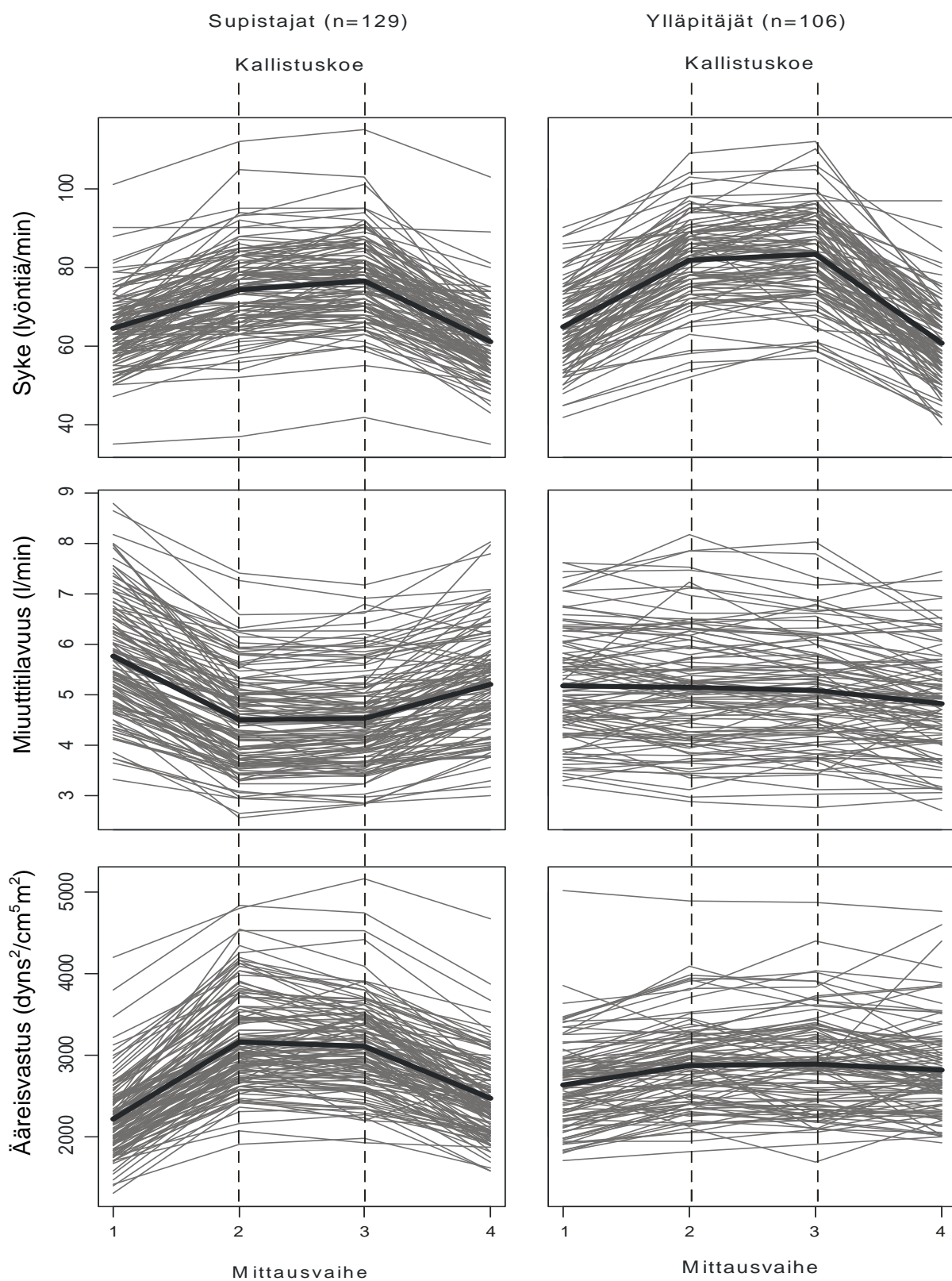
	Naiset	
	Supistajat	Ylläpitäjät
Tutkittavien lukumäärä	79	46
Muuttujat 2003 – 2004: hemodynamiikka		
Ikä (vuosina)	34.62±0.59	33.0±0.77
Tupakointi (Kyllä/Ei)	22/45	3/29
BMI (kg/m ²)	25.7±0.55	25.43±0.66
Muutos BMI:ssä vuodesta 2001	1.63±0.23	-0.05±0.35***
Systolinen RR (mmHg)	115.42±1.65	115.93±1.87
Diastolinen RR (mmHg)	70.37±0.98	72.28±1.66
Pulssiaallon etenemisnopeus (m/s)	6.98±0.12	7.47±0.19*
Muuttujat 2001: laboratoriotulokset		
Ikä (vuosina)	32.28±0.58	30.72±0.76
Tupakointi (Kyllä/Ei)	17/60	10/36
BMI (kg/m ²)	24.06±0.48	25.63±0.73
Vyötärönympärys (cm)	78.83±1.23	81.61±1.88
Vyötärö/lantio suhde	0.79±0.01	0.80±0.01
Systolinen RR (mmHg)	115.32±1.51	116.52±2.42
Diastolinen RR (mmHg)	69.86±1.17	73.53±1.83
Paastoarvot		
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5.21±0.11	5.07±0.12
HDL kolesteroli (mmol/l)	1.40±0.04	1.28±0.04*
LDL kolesteroli (mmol/l)	3.28±0.09	3.23±0.11
Triglyseridit (mmol/l)	1.26±0.16	1.23±0.09
Glukoosi (mmol/l)	4.82±0.04	4.79±0.05
Insuliini (mU/l)	7.63±0.51	9.33±1.01

Keskiarvot ja keskiarvon keskivirheet. *P<0.05, ***P<0.001 verrattuna supistajiin. Muuttujassa ”tupakointi” poikkeavat tutkittavien lukumäärät johtuvat havaintoaineiston puuttuvista tiedoista.

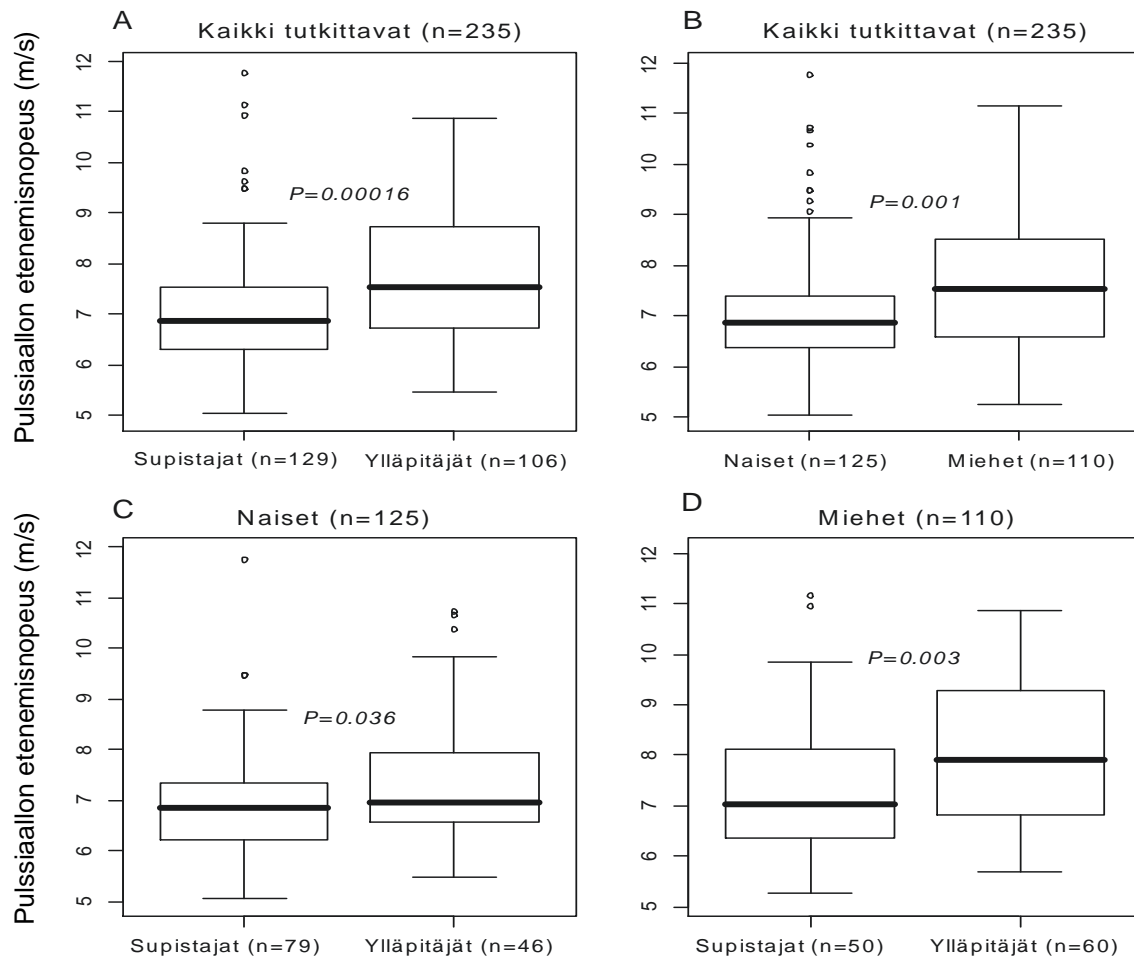
Taulukko 3. Demografiset tiedot ja laboratoriotulokset miehillä.

	Miehet	
	Supistajat	Ylläpitäjät
Tutkittavien lukumäärä	50	60
Muuttujat 2003 – 2004: hemodynamiikka		
Ikä (vuosina)	33.08±0.77	34.40±0.62
Tupakointi (Kyllä/Ei)	8/40	7/30
BMI (kg/m ²)	25.32±0.56	26.57±0.42
Muutos BMI:ssä vuodesta 2001	1.32±0.18	0.86±0.24
Systolinen RR (mmHg)	122.04±1.68	121.40±1.43
Diastolinen RR (mmHg)	72.68±1.14	74.67±1.17
Pulssiaallon etenemisnopeus (m/s)	7.38±0.18	8.17±0.18**
Muuttujat 2001: laboratoriotulokset		
Ikä (vuosina)	30.84±0.76	32.20±0.60
Tupakointi (Kyllä/Ei)	8/38	15/39
BMI (kg/m ²)	24.00±0.55	25.75±0.40*
Vyötärönympärys (cm)	86.84±1.57	91.80±1.28*
Vyötärö/lantio suhde	0.88±0.01	0.91±0.01**
Systolinen RR (mmHg)	126.03±1.69	124.95±1.56
Diastolinen RR (mmHg)	71.49±1.53	77.48±1.51**
Paastoarvot		
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4.90±0.14	5.28±0.14
HDL kolesteroli (mmol/l)	1.17±0.04	1.20±0.04
LDL kolesteroli (mmol/l)	3.03±0.13	3.44±0.12*
Triglyseridit (mmol/l)	1.59±0.16	1.74±0.19
Glukoosi (mmol/l)	5.09±0.06	5.19±0.05
Insuliini (mU/l)	7.26±0.47	8.27±0.71

Keskiarvot ja keskiarvon keskivirheet. *P<0.05, **P<0.01 verrattuna supistajiin. Muuttujassa ”tupakointi” poikkeavat tutkittavien lukumäärät johtuvat havaintoaineiston puuttuvista tiedoista.



Kuva 1. Syke, minuuttitilavuus ja ääreisvastus 20 minuutin mittausten aikana. Mediaani (tumma viiva) ja yksilölliset käyrät.



Kuva 2. Pulssiaallon etenemisnopeus supistajilla ja ylläpitäjillä. Mediaani (tumma viiva), alaja yläkvartiili (laatikko), vaihteluväli (ylä- ja alaviivat), poikkeavat havainnot (ympyrät).

5 POHDINTA

Kliinisessä työssä potilaan hemodynamiikan arviointiin käytetään tyypillisesti verenpaineen mittausta olkavarresta 5 minuutin levon jälkeen. Tosiasiassa kuitenkin vietämme suuren osan päivästä pystyasennossa ja kehomme altistuu päivän mittaan eriasteiselle fyysiselle kuormitukselle. Verenpaineen määrittäminen levossa antaa kaikkiaan hyvin suppean kuvan potilaan hemodynamiikasta ja verenkiertoelimistön tilasta (Avolio et al. 2011; Tahvanainen et al. 2012; Tikkakoski et al. 2013). Lisäksi toistettujen yksittäisten verenpainemittausten merkitys verenpainetaudin diagnostiikassa on viime aikoina kyseenalaistettu (Hodgkinson et al. 2011). Kohonneen verenpaineen aiheuttamissa muutoksissa sydän- ja verenkiertoelimistössä voi potilaiden

välillä olla merkittäviä eroja, vaikka mitattu verenpaine olisi potilaiden välillä kohonnut numeerisesti saman verran. Esimerkiksi kohonneen ääreisverenkierron vastuksen on havaittu olevan yhteydessä essentiaaliseen verenpainetautiin (Omvik et al. 2000). Sen sijaan muutokset neste- ja elektrolyyttitasapainossa ovat tyypillisiä syitä kohonneelle verenpaineelle kroonisissa munuaissairauksissa (Luke 1998).

Tässä tutkimuksessa klusterianalyysi paljasti kaksi fenotyyppiä jotka erosivat toisistaan sydän- ja verenkiertoelimistön vasteissa passiivisella ortostaattisella kokeella aiheutetulle stressille. Nämä vasteet assosioituivat pulssiaallon etenemisnopeuteen (PWV), yleisesti hyväksyttyyn valtimojäykkyyden mittariin (Safar et al. 2002; Laurent et al. 2006). Korkeampi pulssiaallon etenemisnopeus löytyi klusterista 2, ylläpitäjistä (kuva 2). He reagoivat ortostaattiseen kuormitukseen nostamalla voimakkaammin sykettä, mutta ääreisverenkierron vastus pysyi heillä lähes muuttumattomana (taulukko 1a, kuva 1). Klusteri 1, supistajat, nosti kallistuskokeessa ääreisverenkierron vastusta merkittävästi (kuva 2). Tällä klusterilla oli myös suotuisampi sydän- ja verisuonitautien riskiprofiili, matalampi BMI, vyötärön ympärys, vyötärö/lantio -suhde sekä diastolinen verenpaine. Naisten osalta heillä oli lisäksi korkeammat HDL- ja miesten osalta matalammat LDL -pitoisuudet.

Vyötärön- ja lantion ympärys- sekä laboratorioarvoja ei mitattu vuosina 2003–2004. Tästä syystä näiden muuttujien osalta analyysissä käytettiin vuoden 2001 arvoja. Vuoden 2001 kolesteroliarvot korreloivat merkittävästi jo vuonna 1980 mitattujen kolesteroliarvojen kanssa. Täten on todennäköistä että kolesteroliarvot vuosina 2003-2004 eivät keskimäärin olleet kliinisesti merkittävästi muuttuneet vuodesta 2001.

Sydän- ja verenkiertoelimistön tautitapahtumat ja kuolleisuus ovat merkittäviä terveyshaittoja sekä yksilötasolla että kansantaloudellisesti (Ezzati et al. 2002). Tästä syystä näiden sairauksien varhainen tunnistaminen ja primaaripreventio on ensisijaisen tärkeää. PWV:n on aiemmissa tutkimuksissa todettu olevan merkittävä sydän- ja verenkiertoelinsairauksien itsenäinen riskitekijä useissa eri tautitiloissa kuten verenpainetaudissa ja diabeetikoilla, sekä ikääntyneillä ja väestötasolla yleisesti (Laurent et al. 2001; Cruickshank et al. 2002; Mitchell et al. 2010). PWV on yhdistetty kohonneeseen sepelvaltimotauti- ja aivoinfarktiriskiin myös näennäisesti terveillä iäkkäillä henkilöillä (Mattace-Raso et al. 2006). PWV ja kohonnut BMI on tutkimuksissa myös yhdistetty toisiinsa (Bouthier et al. 1985; Wildman et al. 2003; Tikkakoski et al. 2013). Tämä tutkimus vahvistaa kyseistä löydöstä. Ikääntymisellä on tunnetusti vahva yhteys PWV:een (McEniery et al.

2005). Klusterit olivat ikärakenteeltaan täysin samankaltaisia, joten ikä ei selitä eroavaisuuksia valtimojäykkyydessä eri fenotyyppien välillä.

Referenssiarvot PWV:lle on aikaisemmin määritetty terveille henkilöille nyt käytetyllä metodiikalla (Koivisto et al. 2007). Naisten osalta supistajilla PWV 6.98 m/s vastaa hyvin ikäryhmän keskiarvoa (7.0 m/s) terveillä henkilöillä. Kyseisessä ikäryhmässä sydän- ja verenkiertoelinsairauksien riskitekijöitä omaavilla naisilla PWV:n keskiarvo on 7.2 m/s. Ylläpitäjillä PWV:n 7.47 m/s voidaan siis katsoa liittyvän selvästi kohonneeseen sydän- ja verenkiertoelinsairauksien riskiin. Miehillä vastaavan tutkimuksen referenssiarvot ovat sekä terveillä että sydän- ja verenkiertoelinsairauksien riskitekijöitä omaavilla henkilöillä kyseisessä ikäryhmässä 7.7 m/s. Miesten osalta supistajien PWV 7.38 m/s on hieman keskiarvoa alhaisempi. Ylläpitäjien PWV 8.17 m/s näiden referenssiarvojen mukaan liittyy kohonneeseen sydän- ja verenkiertoelinriskiin.

Ääreisverenkierron vastuksen merkitystä normotension ylläpitäjänä on selvitetty aiemmin tutkimuksissa, jotka käsittelevät ortostatismia. Näissä ääreisverenkierron vastuksen on havaittu olevan merkittävä normotension ylläpitäjä ortostaattisen stressin aikana. Kyseisissä tutkimuksissa on ehdotettu, että yksilö omaa tietyn suuruisen ääreisverenkierron vastuksen maksimitason, ns. vasokonstriktioreservin. Tähän yksilölliseen kapasiteettiin on ajateltu vaikuttavan autonomisen hermoston neuroneiden lukumäärän, ääreisvastuksen tason lepotilanteessa sekä yksilön liikunnallisen aktiivisuuden (Fu et al. 2004; Fu et al. 2006). Liikunnan on todettu alentavan kuolleisuutta sydän- ja verisuonielinsairauksiin (Farrell et al. 1998). Kolme kuukautta kestävä säännöllisen kestävyysliikunnan on todettu alentavan levossa määritettyä ääreisverenkierron vastusta verrattuna koehenkilön lähtötasoon. Samassa tutkimuksessa havaittiin että kestävyysharjoittelun intensiteetin kasvattaminen ja useampia kuukausia kestävä harjoittelu palauttavat hemodynaamiset muuttujat lähelle lähtötasoaan (Iwasaki et al. 2003).

Ääreisvastus makuulla oli korkein klusterissa 2, ylläpitäjissä ($p < 0.001$). Lisäksi heillä oli korkeampi BMI verrattuna klusteri 1:een, supistajiin. Nämä tekijät on yhdistetty kohonneeseen sympaattiseen tonukseen (Grassi et al. 1995; Mark 1996; Matsukawa et al. 1998). Supistajilla ääreisvastus oli levossa alhainen ja kallistuskokeessa ääreisvastus kohosi heillä merkittävästi enemmän verrattuna ylläpitäjiin. Johtopäätöksenä voidaan ajatella että ylläpitäjien sympaattisen hermoston tonus levossa oli supistajia korkeampi. Todennäköisesti tästä syystä ylläpitäjien ääreisverenkierron vastus makuulla on korkeampi. Tämän seurauksena he ovat jo käyttäneet suuremman osan

vasokonstriktioreservistään verrattuna supistajiin, joten ortostaattisen stressin aikana normotension ylläpitämiseksi he kompensoivat riittämättömä vasokonstriktiota nostamalla sykettään.

Tässä tutkimuksessa ei selvitetty tutkittavien liikuntatottumuksia. Aiempien tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että supistajat omaavat suuremman vasokonstriktiokapasiteetin kuin ylläpitäjät. Tulevaisuuden tutkimuksissa selvitettäväksi jää mitä mekanismeja näiden eroavaisuuksien taustalta löytyy.

Tämä tutkimus osoittaa, että hemodynaaminen reagoititapa pystyasentoon nostolle terveiden yksilöiden välillä ei ole samanlainen. Lisäksi tässä tutkimuksessa havaittiin reagoititavan assosioituvan valtimojäykkyyteen. Tulevaisuudessa tarkempi sydän- ja verenkiertoelimistön fenotyypin määrittäminen voisi tarjota klassisten riskitekijöiden ohella merkityksellistä informaatiota yksilön sydän- ja verisuonielinriskistä jo ennen varsinaisten tautitapahtumien ilmaantumista. Tämä merkitsisi mahdollisesti nykyistä tehokkaampaa primaaripreventiota niin väestö- kuin yksilötasolla. Käytännön työssä klinikalla olisi yksi työkalu lisää, jolla arvioida potilaan sydän- ja verenkiertoelinriskiä. Klassisten riskitekijöiden ollessa kyseessä hoito aloitetaan usein tilanteessa jossa kohde-elinvaurioita on jo havaittavissa. Hemodynaamisen fenotyypin varhainen tunteminen voisi mahdollistaa sydän- ja verisuonisairauksien aikaisemman ja tehokkaamman hoidon. Tulevaisuudessa selvitettäväksi jää, mikä tässä tutkimuksessa löydyttyjen fenotyyppien merkitys kliiniselle työlle tulee olemaan.

LÄHTEET

- Aerts, A. J. (2003). "Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature." Pacing Clin Electrophysiol **26**(7 Pt 1): 1528-1537.
- Avolio, A. and G. Parati (2011). "Reflecting on posture." J Hypertens **29**(4): 655-657.
- Bots, M. L., A. W. Hoes, et al. (1997). "Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study." Circulation **96**(5): 1432-1437.
- Bots, M. L., A. Hofman, et al. (1996). "Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study." Ann Epidemiol **6**(2): 147-153.
- Bouthier, J. D., N. De Luca, et al. (1985). "Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension." Am Heart J **109**(6): 1345-1352.
- Conroy, R. M., K. Pyörälä, et al. (2003). "Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project." Eur Heart J **24**(11): 987-1003.
- Cruickshank, K., L. Riste, et al. (2002). "Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?" Circulation **106**(16): 2085-2090.

- Ezzati, M., A. D. Lopez, et al. (2002). "Selected major risk factors and global and regional burden of disease." Lancet **360**(9343): 1347-1360.
- Farrell, S. W., J. B. Kampert, et al. (1998). "Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men." Med Sci Sports Exerc **30**(6): 899-905.
- Feringa, H. H., J. J. Bax, et al. (2006). "The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index." Arch Intern Med **166**(5): 529-535.
- Fu, Q., R. P. Shook, et al. (2006). "Vasomotor sympathetic neural control is maintained during sustained upright posture in humans." J Physiol **577**(Pt 2): 679-687.
- Fu, Q., S. Witkowski, et al. (2004). "Vasoconstrictor reserve and sympathetic neural control of orthostasis." Circulation **110**(18): 2931-2937.
- Grassi, G., G. Seravalle, et al. (1995). "Sympathetic activation in obese normotensive subjects." Hypertension **25**(4 Pt 1): 560-563.
- Greenwald, S. E. (2007). "Ageing of the conduit arteries." J Pathol **211**(2): 157-172.
- Hodgkinson, J., J. Mant, et al. (2011). "Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review." BMJ **342**: d3621.
- Hodis, H. N., W. J. Mack, et al. (1998). "The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events." Ann Intern Med **128**(4): 262-269.
- Iwasaki, K., R. Zhang, et al. (2003). "Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit?" J Appl Physiol (1985) **95**(4): 1575-1583.
- Jardine, D. L. (2013). "Vasovagal syncope: new physiologic insights." Cardiol Clin **31**(1): 75-87.
- Kasagi, F., M. Akahoshi, et al. (1995). "Relation between cold pressor test and development of hypertension based on 28-year follow-up." Hypertension **25**(1): 71-76.
- Ketola, E., T. Laatikainen, et al. (2010). "Evaluating risk for cardiovascular diseases--vain or value? How do different cardiovascular risk scores act in real life." Eur J Public Health **20**(1): 107-112.
- Koivisto, T., T. Kööbi, et al. (2007). "Pulse wave velocity reference values in healthy adults aged 26-75 years." Clin Physiol Funct Imaging **27**(3): 191-196.
- Koobi, T., M. Kahonen, et al. (2003). "Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study." Clin Physiol Funct Imaging **23**(1): 31-36.
- Koobi, T., S. Kaukinen, et al. (1997). "Whole-body impedance cardiography in the measurement of cardiac output." Crit Care Med **25**(5): 779-785.
- Laurent, S., P. Boutouyrie, et al. (2001). "Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients." Hypertension **37**(5): 1236-1241.
- Laurent, S., P. Boutouyrie, et al. (2005). "Structural and genetic bases of arterial stiffness." Hypertension **45**(6): 1050-1055.
- Laurent, S., J. Cockcroft, et al. (2006). "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications." Eur Heart J **27**(21): 2588-2605.
- Leino, J., M. Minkinen, et al. (2009). "Combined assessment of heart rate recovery and T-wave alternans during routine exercise testing improves prediction of total and cardiovascular mortality: the Finnish Cardiovascular Study." Heart Rhythm **6**(12): 1765-1771.
- Luke, R. G. (1998). "Chronic renal failure--a vasculopathic state." N Engl J Med **339**(12): 841-843.
- Mark, A. L. (1996). "The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure." J Hypertens Suppl **14**(5): S159-165.
- Matsukawa, T., Y. Sugiyama, et al. (1998). "Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects." Am J Physiol **275**(5 Pt 2): R1600-1604.
- Mattace-Raso, F. U., T. J. van der Cammen, et al. (2006). "Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study." Circulation **113**(5): 657-663.

- McEniery, C. M., Yasmin, et al. (2005). "Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)." J Am Coll Cardiol **46**(9): 1753-1760.
- Mitchell, G. F., S. J. Hwang, et al. (2010). "Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study." Circulation **121**(4): 505-511.
- Naschitz, J. E., I. Rosner, et al. (2004). "Patterns of cardiovascular reactivity in disease diagnosis." Qjm **97**(3): 141-151.
- Naschitz, J. E., M. Rozenbaum, et al. (2005). "Search for disease-specific cardiovascular reactivity patterns: developing the methodology." Clin Sci (Lond) **108**(1): 37-46.
- O'Rourke, M. F. and J. Hashimoto (2007). "Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective." J Am Coll Cardiol **50**(1): 1-13.
- Omvik, P., E. Gerds, et al. (2000). "Long-term central hemodynamic effects at rest and during exercise of losartan in essential hypertension." Am Heart J **140**(4): 624-630.
- Raitakari, O. T., M. Juonala, et al. (2008). "Cohort Profile: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study." Int J Epidemiol.
- Safar, H., J. J. Mourad, et al. (2002). "Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk." Arch Mal Coeur Vaiss **95**(12): 1215-1218.
- Sutton, R. and D. M. Bloomfield (1999). "Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing." Am J Cardiol **84**(8A): 10Q-19Q.
- Tahvanainen, A. M., A. J. Tikkakoski, et al. (2012). "Supine and upright haemodynamic effects of sublingual nitroglycerin and inhaled salbutamol: a double-blind, placebo-controlled, randomized study." J Hypertens **30**(2): 297-306.
- Tikkakoski, A. J., A. M. Tahvanainen, et al. (2013). "Hemodynamic alterations in hypertensive patients at rest and during passive head-up tilt." J Hypertens **31**(5): 906-915.
- Tsumura, K., T. Hayashi, et al. (2002). "Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey." J Hypertens **20**(8): 1507-1512.
- Westerhof, N. and M. F. O'Rourke (1995). "Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy." J Hypertens **13**(9): 943-952.
- Wildman, R. P., R. H. Mackey, et al. (2003). "Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults." Hypertension **42**(4): 468-473.
- Wilson, P. W., W. P. Castelli, et al. (1987). "Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study)." Am J Cardiol **59**(14): 91G-94G.